



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
 Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
 Ufficio G2

REC'D 11 MAR 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
 N.

MI2003 A 000026

Invenzione Industriale



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
 depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
 risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Inoltre Istanza di Annotazione depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MTV002853 il 07/11/2003
 (pag. 1).

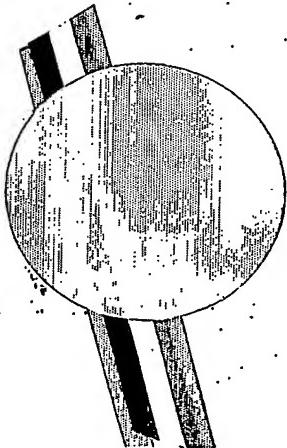
18 FEB. 2004

Roma, II

**PRIORITY
 DOCUMENT**
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL DIRIGENTE

Potito Galloppi
 dr. Potito GALLOPPI



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIENDENTE (1)

1) Denominazione

DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.P.A.

Residenza

Basiliano (Udine)

MODULO A



2) Denominazione

Residenza

codice

00158520304

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIENDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome

Bianchetti Giuseppe ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

Bianchetti Bracco Mineja s.r.l.

via

ROSSINI

n.

Milano

cap 20122

(prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sc)

gruppo/sottogruppo

"Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI NO

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) **Razzetti Gabriele**

cognome nome

2) **Mantegazza Simone**3) **Castaldi Graziano**4) **Allegrini Pietro**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato

S/R

1) _____

2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione



H. ANNOTAZIONI SPECIALI

SCIOLGIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
confronta singole priorità	_____
_____	_____

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) PROV n. pag. **13**

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....

Doc. 2) PROV n. tav.

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) RIS

lettera d'incarico, procura o mandato procedura generale

Doc. 4) RIS

designazione inventore

Doc. 5) RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) RIS

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

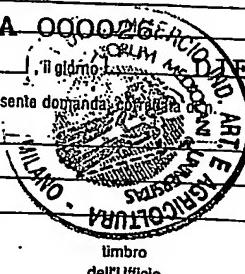
Centottantotto/51#COMPILATO IL **10/01/2003**

Bracco Mauro

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIENDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO** MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000026426codice **155**

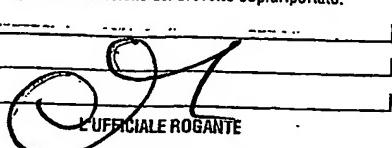
Reg. A.

L'anno **DUEMILATRE**

Il/(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda per la concessione di un brevetto.

100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE
Mario Rada

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 000026

REG. A

DATA DI DEPOSITO

10/01/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

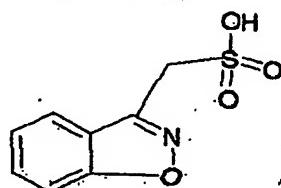
11/11/2003

D. TITOLO

"Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico"

L. RIASSUNTO

Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I),



(I)

o di un suo sale, utile come intermedio nella preparazione di zonisamide.

M. DISEGNO



73 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

I/mc **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI ACIDO BENZO[D]ISOSSAZOL-3-IL-METANSOLFONICO"**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A.** in forma abbreviata
DIPHARMA S.p.A.

con sede in : Basiliano (Udine)

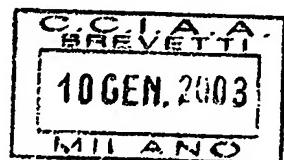
MI 2003 A 0 0 0 2 6

* * *

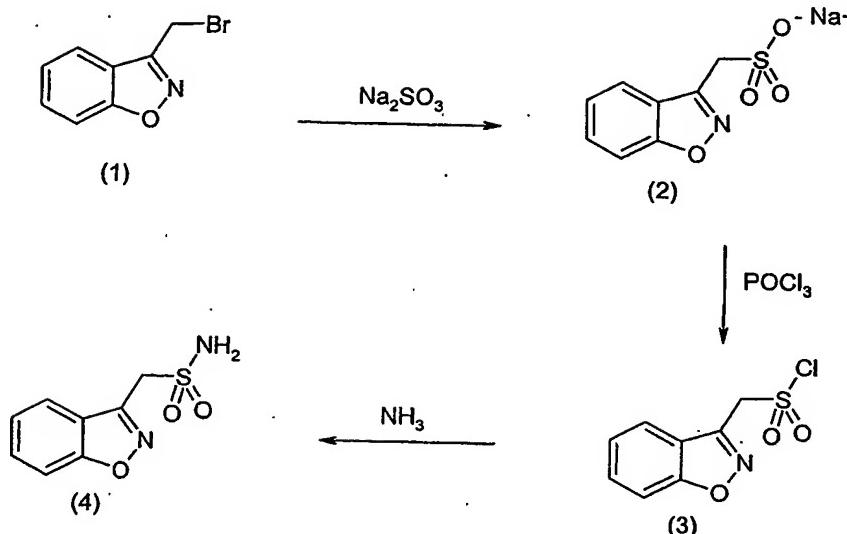
La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico od un suo sale, utile come intermedio nella preparazione di zonisamide.

SFONDO DELL'INVENZIONE

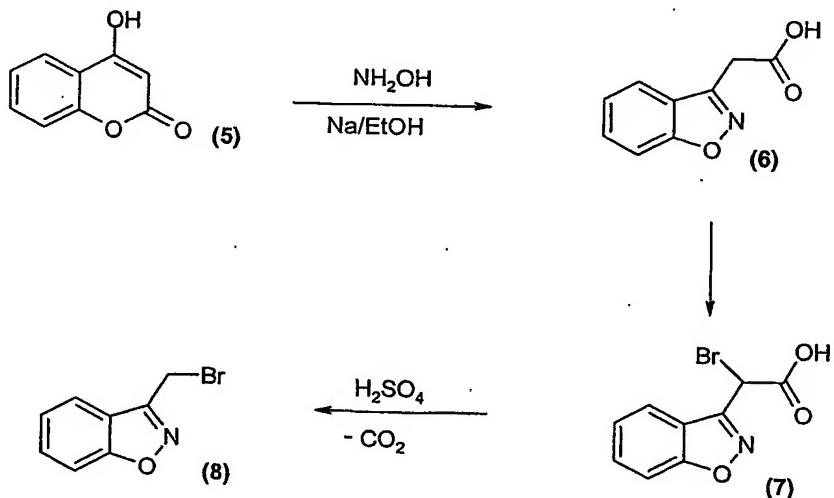
Zonisamide, o 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, è un noto farmaco dotato di attività antiepilettica, anticonvulsivante ed antineurotossica, appartenente alla classe delle solfonamidi, ed avente la seguente formula:



Un processo per la preparazione di zonisamide, descritto in US 4,172,896, comprende la solfonazione con sodio solfite di 3-bromometil-benzo[d]isossazolo (1) ad ottenere il sale sodico dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico (2) che viene quindi trasformato nel corrispondente solfonilcloruro (3) per trattamento con ossicloruro di fosforo. La reazione di quest'ultimo con ammoniaca gassosa fornisce zonisamide (4), come qui sotto riportato.



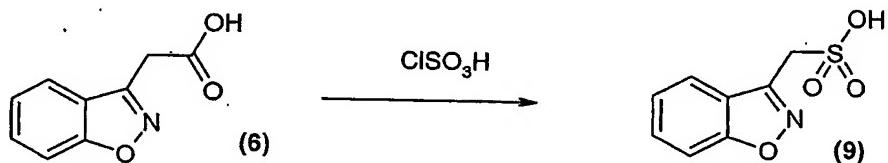
Il composto di partenza (1) non è disponibile in commercio. La sua preparazione è descritta in BE 624463; Chem. Pharm. Bull. 24 (1976) p. 632; e Chim. Ter. 7 (1972) p.127 a partire dalla 4-idrossicumarina (5), secondo il seguente schema:



La idrossicumarina (5) viene convertita per trattamento con idrossilammina in acido benzo[d]isossazol-3-il-acetico (6) che viene bromurato in posizione alfa al gruppo carbossi a dare acido benzo[d]isossazol-3-il-bromoacetico (7) da cui viene ottenuto il 3-bromometil-benzo[d]isossazolo (8) per decarbossilazione. Lo sviluppo di questo processo è limitato dal fatto che l'intermedio (1) di partenza non è

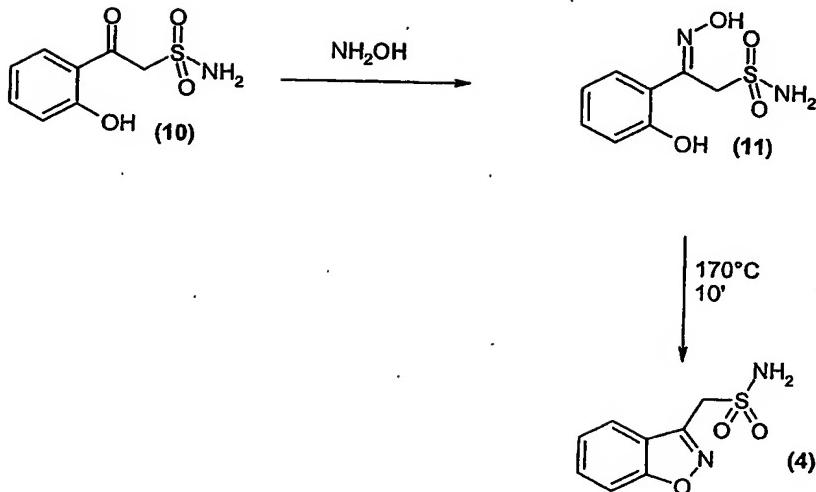
disponibile in commercio e pertanto la preparazione di zonisamide risulta molto laboriosa. Infatti, la reazione di Posner per la preparazione dell'acido (6) richiede l'uso di sodio metallico. Inoltre, quando il sodio metallico è usato in soluzione alcolica, insieme all'acido (6) si ottiene una rilevante quantità di O-idrossi-acetofenone-ossima come sottoprodotto di reazione. Inoltre, la reazione di decarbossilazione a dare il composto (8) richiede condizioni drastiche, in quanto viene effettuata in presenza di un largo eccesso di acido solforico al 50%, a temperatura di riflusso, con conseguente difficoltà di isolamento del prodotto ottenuto.

Sono noti vari metodi alternativi per la preparazione di zonisamide. Ad esempio, JP 53077057 riporta la formazione dell'intermedio (9) acido benzo[d]isossazol-3-il-metansulfonico per solfonazione diretta dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-acetico (6) con cloridrina solfonica/diossano.



L'uso di cloridrina solfonica e diossano, prodotti altamente tossici e di non agevole manipolazione, è ovviamente svantaggioso.

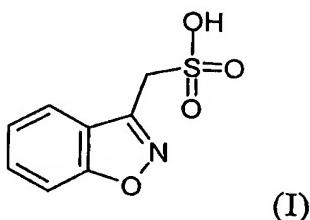
JP 54163510 descrive la sintesi della zonisamide (4) a partire da 2-(2-idrossi-fenil)-2-oxo-etansulfonammide (10) per formazione della corrispondente 2-idrossiimmino-2-(2-idrossi-fenil) etansulfonammide (11) e successiva ciclizzazione termica.



I maggiori svantaggi di questa via sintetica sono la non disponibilità in commercio del prodotto di partenza (10) e la bassa resa (circa 6%, calcolato sull'ultimo passaggio). Rimane quindi la necessità di un metodo alternativo che consenta la preparazione di zonisamide nella forma più pura possibile e con resa elevata, così da permetterne l'applicazione nella preparazione su scala industriale.

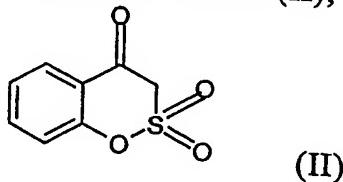
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per la preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I), o di un suo sale,



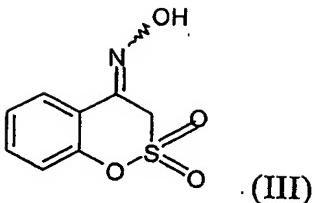
comprendente:

la reazione del chetosultone di formula (II),



con idrossilamina, a dare la corrispondente ossima di formula (III);





e trattamento di detta ossima con un agente basico.

Sali adatti dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I) sono ad esempio i sali alcalini o alcalino-terrosi, in particolare i sali di sodio, potassio, litio, calcio o bario, preferibilmente litio.

L'invenzione ha inoltre per oggetto, in quanto nuovi composti, sia il sale di litio dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sia l'ossima di formula (III) e i suoi isomeri.

Il chetosultone di formula (II) è noto e può essere ottenuto con metodi noti a costi relativamente contenuti, ad esempio in accordo Int. J. Sulfur. Chem., Part A, (1992), 2(4), 249-255.

La reazione tra il chetosultone di formula (II) e idrossilamina a dare la corrispondente ossima di formula (III) può essere condotta ad una temperatura variante da circa 5 a circa 100°C, preferibilmente a temperatura compresa tra circa 15 e circa 40°C. La reazione viene condotta in acqua, in un solvente organico o in loro miscele. Il solvente organico può essere un solvente organico protico, ad esempio un C₁-C₆ alkanolo, in particolare metanolo, etanolo o isopropanolo; un idrocarburo alogenato, ad esempio cloroformio o diclorometano; un idrocarburo aromatico, ad esempio benzene o toluene; un etere, ad esempio dietil etere o tetraidrofuranio; oppure un estere alchilico di un acido carbossilico, ad esempio acetato di etile.

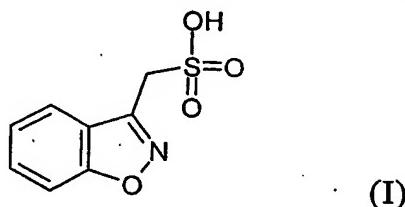
L'idrossilammina può essere impiegata sia come soluzione acquosa, oppure ottenuta in situ nell'ambiente di reazione da un suo sale, ad esempio

solfato, nitrato o cloruro, per reazione con un opportuno agente basico, ad esempio idrossido di sodio, carbonato di sodio o basi organiche, ad esempio trietilammina. L'ossima di formula (III) che si ottiene, se desiderato, può essere cristallizzata da C1-C4 alcanoli o miscele acquose di C1-C4 alcanoli.

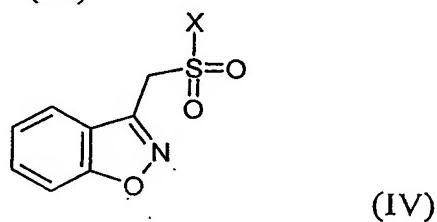
Infine, l'ossima di formula (III) per trattamento con un agente basico, preferibilmente un idrossido alcalino o alcalino terroso, si trasforma spontaneamente nel corrispondente sale dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I). L'agente basico può essere utilizzato con un rapporto di reazione da circa uno a due equivalenti rispetto alla quantità di ossima, preferibilmente in quantità stocchiometrica. La trasformazione può essere condotta in acqua o in un solvente organico, ad esempio tetraidrofurano od un C1-C4 alkanolo, o miscele di tale solvente organico con acqua. Preferibilmente la reazione viene condotta in acqua. La reazione viene preferibilmente condotta ad una temperatura compresa tra circa -20°C e la temperatura di riflusso del solvente, in particolare a temperatura ambiente. Il sale di un composto di formula (I), così ottenuto, può essere isolato come tale o, se desiderato, convertito nel suo acido libero con metodi noti. Il processo dell'invenzione permette di ottenere l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, od un suo sale, con un minor impatto ambientale, in forma più pura ed in rese maggiori rispetto al metodo descritto in US 4,172,896. Questo è particolarmente apprezzabile quando l'ossima di formula (III) viene trattata con idrossido di litio. Infatti, il trattamento con questo specifico agente basico permette di ottenere l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico in forma più pura ed in rese maggiori che non operando con diversi agenti basici.

Il processo dell'invenzione consente di ottenere zonisamide a costi inferiori e con un grado di purezza superiore rispetto al procedimento di US 4,172,896.

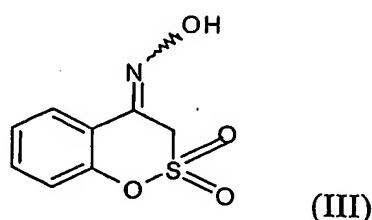
Un ulteriore oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di zonisamide, comprendente il trattamento dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale,



con un agente alogenante ad ottenere un benzo[d]isossazol-3-il-metansulfonil alogenuro di formula (IV)



dove X è alogeno, preferibilmente cloro o bromo,
e suo trattamento con ammoniaca;
caratterizzato dal fatto che l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, è ottenuto mediante un procedimento comprendente il trattamento di un composto di formula (III) con un agente basico



Preferibilmente, l'agente basico è litio idrossido.

Un opportuno agente alogenante è fosforo ossicloruro o fosforo ossibromuro.

I passaggi che permettono la conversione di un composto di formula (I), od un suo sale, in un composto di formula (IV), e quindi in zonisamide, possono essere condotti in accordo a US 4,172,896.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è il prodotto zonisamide, cioè 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, come ottenibile dal procedimento della presente invenzione.

Oggetto dell'invenzione è anche una composizione farmaceutica contenente un opportuno diluente e/o veicolante, caratterizzata dal fatto che essa contiene come principio attivo zonisamide come ottenibile dal procedimento della presente invenzione.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1: Preparazione dell'ossima di formula (III)

Ad una soluzione di chetosultone di formula (II) (50,0 g; 252,5 mmoli) in 150 ml di metanolo, si aggiunge a temperatura ambiente idrossilammina cloridrato (18,0 g; 252,5 mmoli). Alla sospensione si gocciola in circa 1 ora trietilammina (25,5 g; 252,5 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 1-2 ore, poi si diluisce con 300 ml di acqua. Precipita la corrispondente ossima di formula (III) che viene filtrata e lavata con acqua. (50,3 g; resa: 95%).

Esempio 2: Preparazione dell'ossima di formula (III)

Ad una soluzione di chetosultone di formula (II) (50,0 g; 252,5 mmoli) in 500 ml di diclorometano, si aggiunge a temperatura ambiente idrossilammina cloridrato (18,0 g; 252,5 mmoli). Alla sospensione si gocciola in circa 1 ora trietilammina (25,5 g; 252,5 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 1-2 ore, poi si lava con 300 ml di acqua. Il solvente



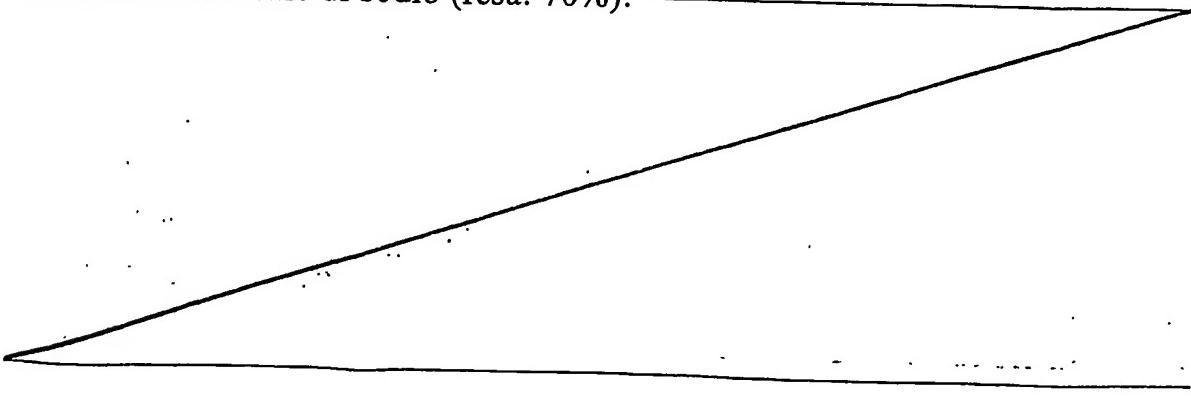
viene evaporato ed il residuo viene ricristallizzato da toluene (650 ml). Si ottiene così la corrispondente ossima di formula (III) (40,2 g; resa: 76%).

Esempio 3: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di litio (I).

Ad una sospensione di ossima di formula (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 250 ml di acqua si gocciola una soluzione 2 M di litio idrossido (134 ml; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 3 ore di reazione a temperatura ambiente si evapora la soluzione a residuo, quindi si aggiunge toluene e si rimuove azeotropicamente l'umidità residua. Il prodotto viene quindi filtrato ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 48 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di litio (resa: 85%).

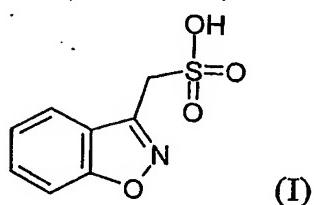
Esempio 4: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di sodio (I).

Ad una sospensione di ossima di formula (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 250 ml di acqua si gocciola una soluzione 2 M di sodio idrossido (134 ml; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 3 ore di reazione a temperatura ambiente si evapora la soluzione a residuo, quindi si aggiunge toluene e si rimuove azeotropicamente l'umidità residua. Il prodotto viene quindi filtrato ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 43 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di sodio (resa: 70%).



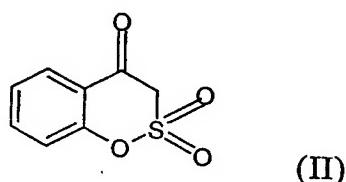
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I), o di un suo sale,

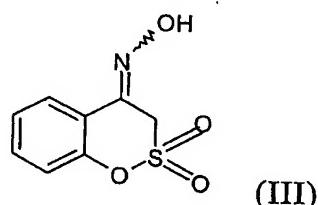


comprendente:

la reazione del chetosultone di formula (II),

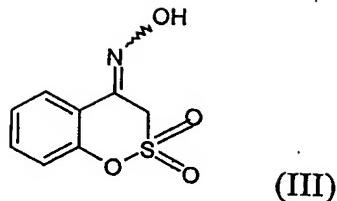


con idrossilamina, a dare la corrispondente ossima di formula (III)



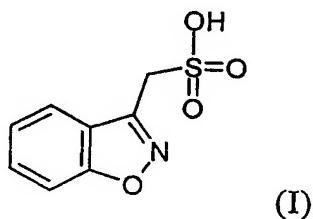
e il trattamento di detta ossima con un agente basico.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è un idrossido alcalino o alcalino terroso.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è litio idrossido.
4. Sale di litio dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico.
5. Un composto di formula (III)

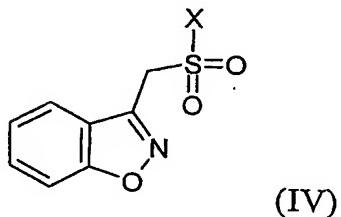


e suoi isomeri.

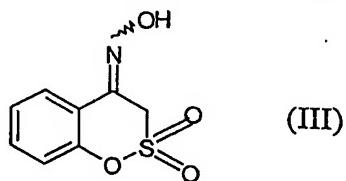
6. Procedimento per la preparazione di zonisamide, comprendente il trattamento dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale,



con un agente alogenante ad ottenere un benzo[d]isossazol-3-il-metansulfonil alogenuro di formula (IV)



dove X è alogeno, e suo trattamento con ammoniaca; caratterizzato dal fatto che l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, è ottenuto mediante un procedimento comprendente il trattamento un composto di formula (III) con un agente basico

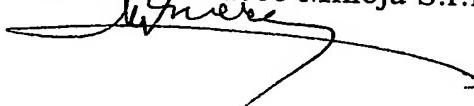


7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è litio idrossido.
8. Zonisamide (3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo), come ottenibile dal

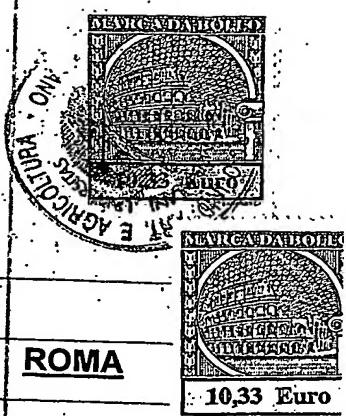
procedimento delle rivendicazioni 6 o 7.

9. Composizione farmaceutica contenente come principio attivo zonisamide come ottenibile dal procedimento delle rivendicazione 6 o 7 in miscela con veicoli e/o eccipienti opportuni.

Milano, 10 gennaio 2003

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.






6973 M	On.le Ministero delle Attività Produttive
6993 M	Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
7005 M	
7014 M	<p>La società DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A., di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatari Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. – Via Rossini, 8 – Milano</p> <p style="text-align: center;"><u>fa domanda di annotazione</u></p> <p>per cambio della sede legale</p> <p><u>da:</u> Basiliano (Udine)</p> <p><u>a:</u> Mereto di Tomba (Udine)</p> <p>relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N. MI2003A000026 dep. il 10.01.2003; - N. MI2003A000328 dep. il 25.02.2003; - N. MI2003A000491 dep. il 14.03.2003; - N. MI2003A000617 dep. il 28.03.2003. <p>Documentazione allegata:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Lettera d'incarico. <p>Distinti saluti.</p> <p>Milano, 7 novembre 2003</p> <p style="text-align: right;">Il Mandatario (Banfi Paolo) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. <i>(Signature)</i></p>

